



# Trends in der Entwicklung innovativer biotechnologischer und gentherapeutischer Arzneimittel

**Dr. Matthias Renner**  
Fachgebietsleiter Assessment Qualität Gerinnungsfaktoren und Gentherapie

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

*The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.*

Paul-Ehrlich-Institut



# Disclaimer

Die in dieser Präsentation geäußerten Ansichten sind die persönlichen Ansichten des Präsentierenden. Sie dürfen nicht als Auffassung des Paul-Ehrlich-Instituts verstanden oder zitiert werden. Der Präsentierende hat keine Fördermittel oder Zuschüsse erhalten, weder von Unternehmen noch von Verbänden, die Unternehmen vertreten.

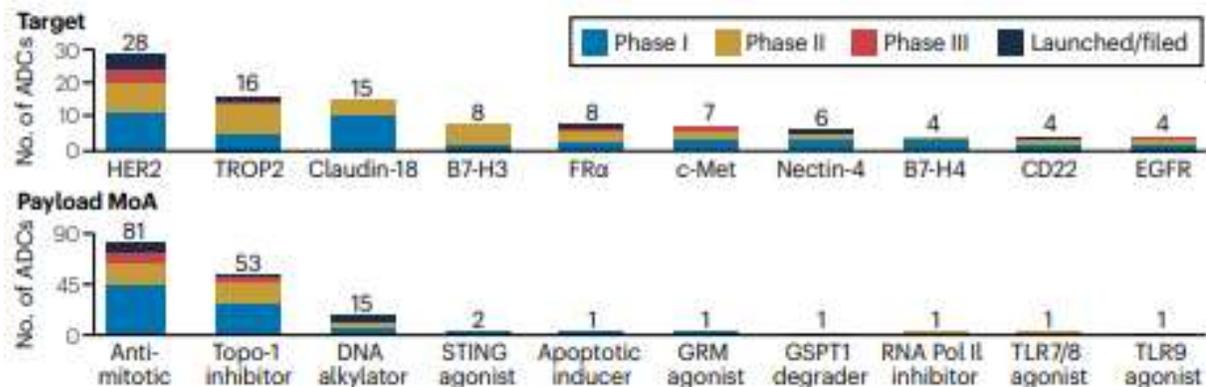
Die Vervielfältigung und Verbreitung von Informationen und Daten dieser Präsentation (Text, Bild, Grafik) sind ohne vorherige schriftliche Zustimmung des Präsentierenden sowie des Referats Medien- und Öffentlichkeitsarbeit des Paul-Ehrlich-Instituts ([presse@pei.de](mailto:presse@pei.de)) untersagt. Dies gilt auch für die auszugsweise Vervielfältigung und Verbreitung. Eine Haftung für die Aktualität und Vollständigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen wird nicht übernommen.



- Fokus auf zwei Produktgruppen mit enormen therapeutischen Potenzial
- Aktueller Stand und Trends für
  - Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs)
  - Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), insbesondere Gentherapeutika
- Rolle des Paul-Ehrlich-Instituts im regulatorischen Lebenszyklus von Gentherapeutika

- Zugelassene *ADC-Payloads* decken drei zytotoxische Wirkmechanismen (MoAs) ab: antimitotisch Wirkung, Topoisomerase-1-Hemmung, DNA-Alkylierung
- Dabei ist eine tumorspezifische Überexpression des Zielantigens für eine ausreichende und sichere Toxinabgabe erforderlich

## Top 10 Zielantigene und Payloads in der klinischen Entwicklung



Flynn et al., Nature 2024

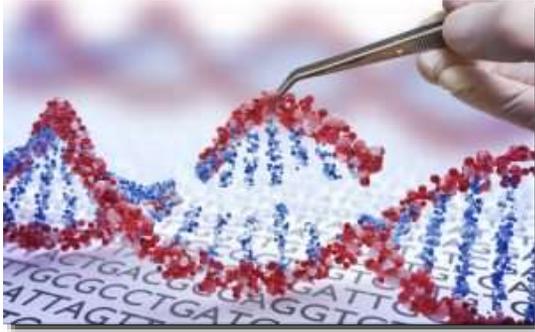
## ADC-Typen, gruppiert nach klinischer Prüfungsphase und Art der Entwicklung

	Ph 1	Ph 2	Ph 3
Zielantigen / <i>Payload</i> -MoA neu <i>First-in-class?</i>	72	32	5
Zielantigen / <i>Payload</i> -MoA etabliert Wirkstoff-Antikörper-Kopplung neu <i>Best-in-class?</i>	18	15	7
Gesamt	90	47	12

...davon über 60 klinische Prüfungen in DE

- Wie lassen sich ADC-bedingte Toxizitäten vermeiden?
  - *Payloads* der nächsten Generation
  - Linker der nächsten Generation: Fokus auf kontrollierte *Payload*-Freisetzung, unabhängig von endogener, Enzym-vermittelter Spaltung
  - Spezifische Zielantigene?
- Wann sind Behandlungszeitpunkt und Behandlungsabfolge mit ADCs optimal?
  - Zunehmendes Problem der Resistenzbildung gegenüber ADCs
- Welche Biomarker sind prädiktiv für die Reaktion auf bestimmte ADCs?
  - ➔
    - ✓ Zielantigen-Biomarker selektierte Patienten (bislang werden für lediglich 2 von 13 (zielgerichteten) ADC-Arzneimitteln Patienten über Biomarker stratifiziert)
    - ✓ kombinierte Entwicklung von ADCs und entspr. Begleitdiagnostika essentiell

## Gentherapie



## somatische Zelltherapeutika



## biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte



### biologisches Arzneimittel

- ✓ mit **rekombinanter Nukleinsäure** als Wirkstoff
- ✓ der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird
- ✓ der eine Nukleinsäuresequenz **reguliert, repariert, ersetzt, hinzufügt oder entfernt**
- ✓ **und dessen Wirkung** (therapeutisch, prophylaktisch, diagnostisch) in **unmittelbarem Zusammenhang** mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz oder deren Expressionsprodukt steht

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine GT

### GT-Produktgruppen

### Komplexität

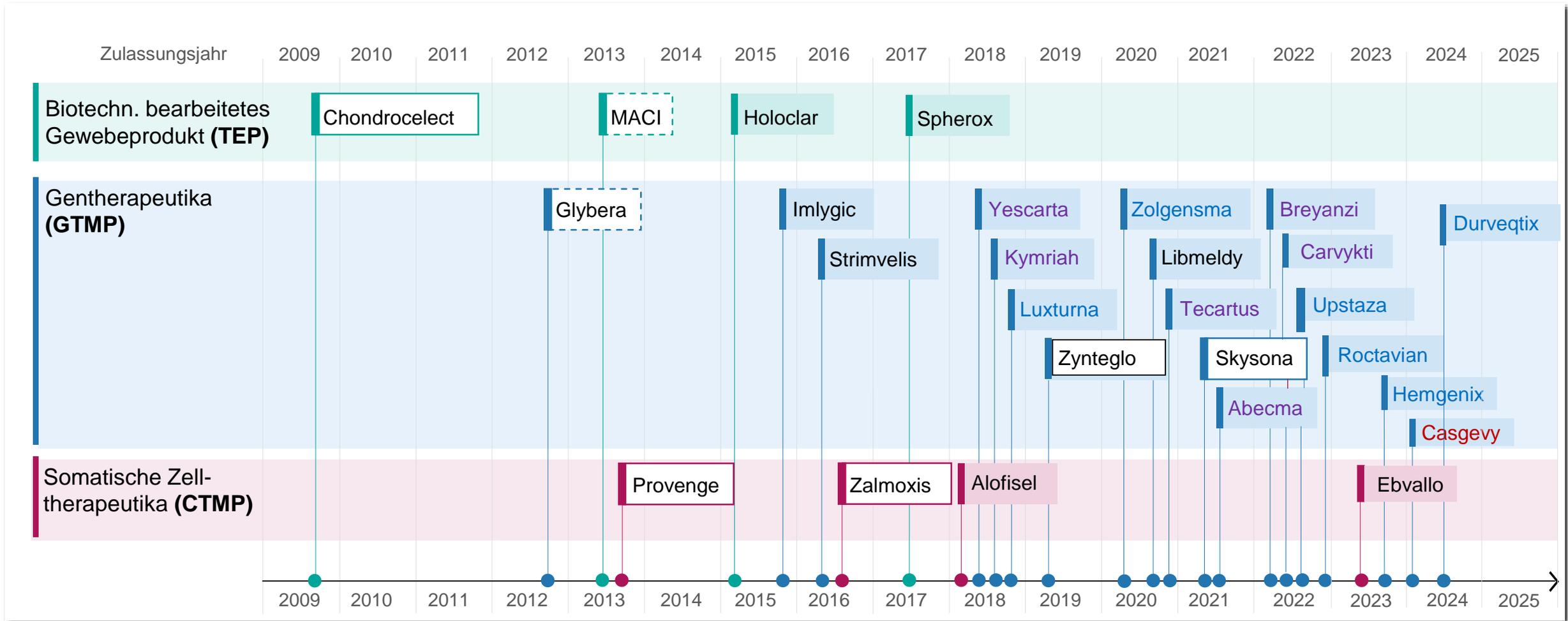
- ✓ gen-editierte Zellen
- ✓ genetisch modifizierte Zellen
- ✓ genetisch modifizierte Bakterien
- ✓ rekombinante onkolytische Viren
- ✓ virale Vektoren
- ✓ Plasmide
- ✓ mRNA



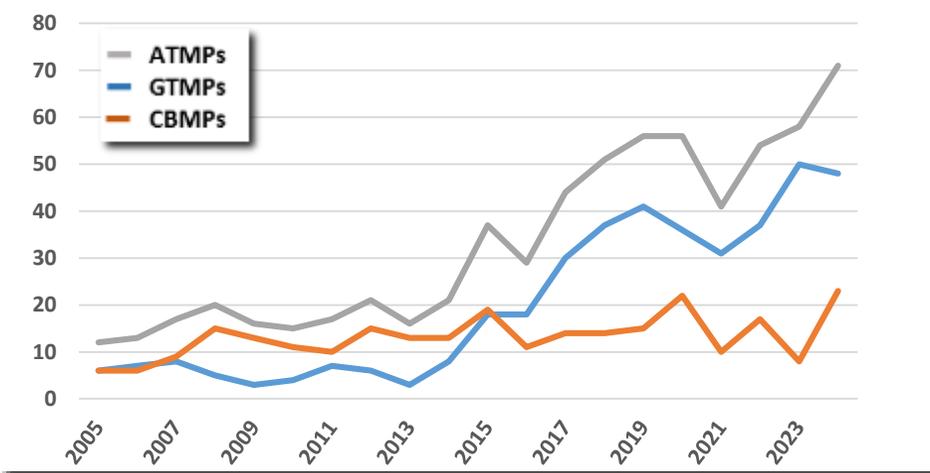
# Zentral zugelassene ATMPs

Zulassung zurückgezogen

Zulassung nicht erneuert



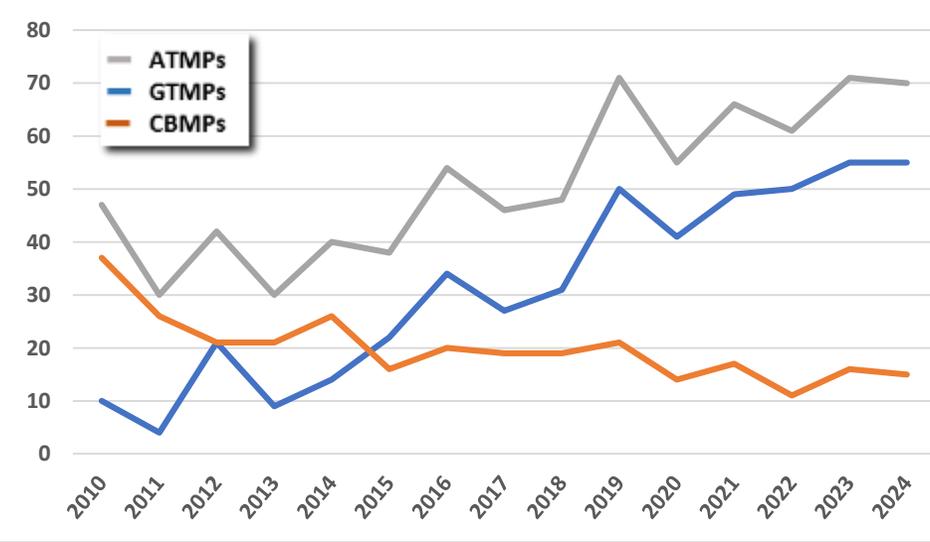
**ATMP – Anträge auf klinische Prüfung in DE (PEI)**



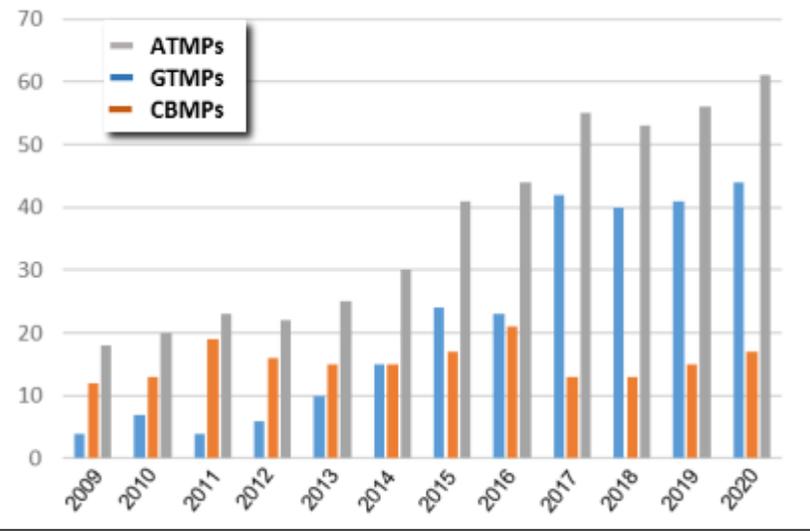
**Gentherapeutika-Klassen – klinische Prüfungsanträge von 2010-2024**

CAR-T / TCR-T Zellen	93
Genetisch modifizierte (HSP)-Zellen	8
Gene Editing ex vivo / in vivo	14
AAV-basierte Vektoren	66
Onkolytische Viren (wt + rekombinant)	28
mRNAs	38
Plasmide	10

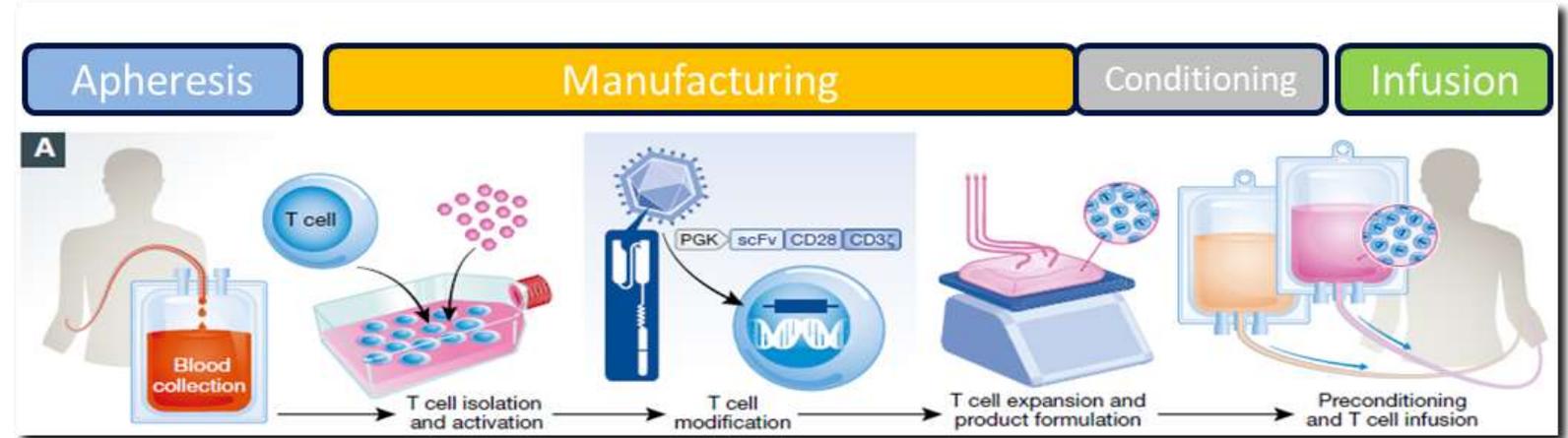
**ATMP – Nationale Beratungsgespräche in DE (PEI)**



**ATMP – EMA Scientific Advice Verfahren**



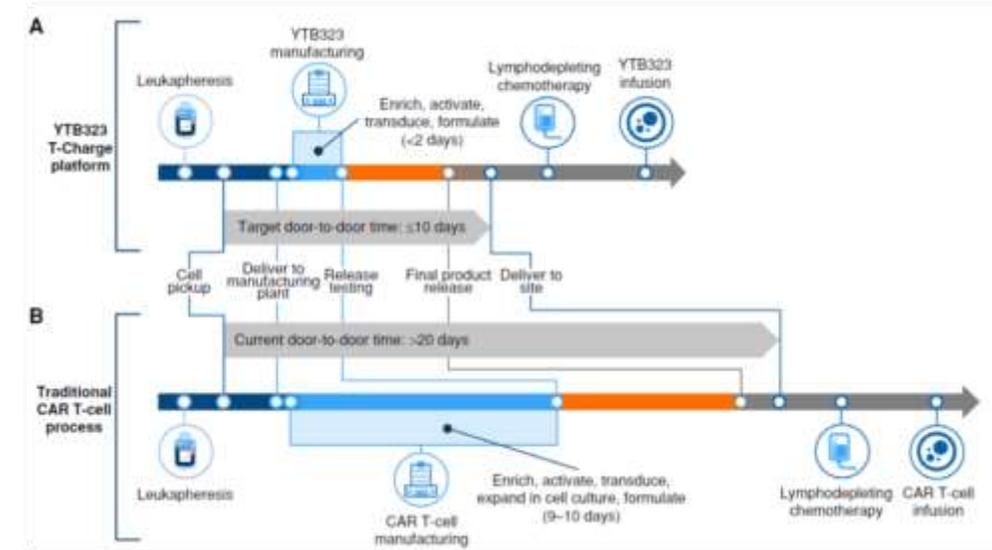
## CAR-T-Zell-Herstellung:



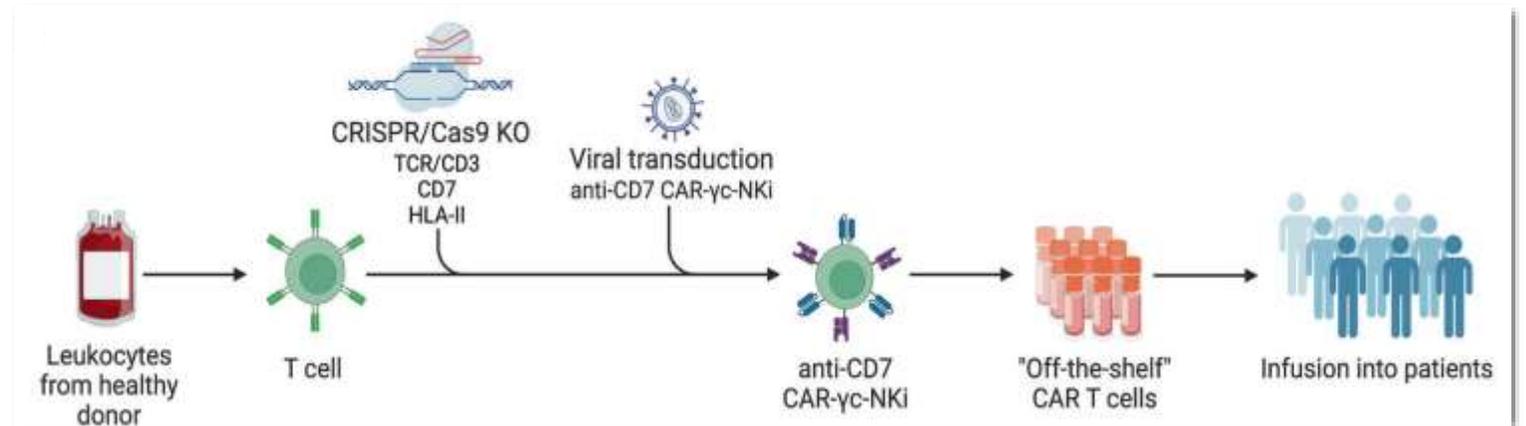
Hartmann et al., *EMBO Mol Med* 2017

## Verkürzung des Herstellprozesses - Vorteile

- höherer Anteil an naiven, stammzellähnlichen T-Zellen zur Verbesserung des therapeutischen Effekts
- kürzere Zeitspanne von Apherese bis zur Behandlung
- Erhöhung der Herstellungskapazität aufgrund schnellerem *Turnover*
- Verringerung der Herstellungskosten aufgrund verkürzter Zellexpansionszeiten



Dickinson et al., *Cancer Discovery*, 2023



Castelli et al., Cell Research 2022

## Einsatz allogener CAR-T-Zellen

- verbesserte Arzneimittelqualität aufgrund konsistentem, qualitativ höherwertigem zellulären Ausgangsmaterial
- Behandlung mehrerer Patienten mit nur einem Lot
- *Produktion eines off-the-shelf* vorgefertigtem Arzneimittels
- einfachere Planung von Herstellungsterminen und -kapazitäten
- komplexe Entwicklung und extensive nicht-klinische Analyse der CAR-T-Zellen, z.B. in Hinblick auf on-target/off-target Effekte nach Verwendung von Gene Editing
- Risiko einer GvHD und Transplantatabstoßung
- komplexeres Herstellungsverfahren und umfangreichere Testung des Arzneimittels notwendig

## Diversifizierung in andere Indikationsbereiche:

- hämatologische Neoplasien → solide Tumore → Autoimmunerkrankungen

## Dezentrale Herstellung (Point-of-Care) ?



© Silke Schüle, PEI

## Adaptive Herstellung

- unter Verwendung von Prozessmodellen und künstlicher Intelligenz

## In vivo-Transfer der CAR-Expressionskassette zur genetischen Modifikation von T-Zellen im Patienten

- Off-the-shelf Produkt und damit kurzfristige Behandlungsmöglichkeit
- Geringerer Aufwand bei der Herstellung und Qualitätskontrolle des Arzneimittels
- **Therapeutische Sicherheit und Effizienz aufgrund früher Phase der Entwicklung noch unklar**

## Casgevy (exagamglogene autotemcel):

- erhält als erstes Gene Editing Arzneimittel im Februar 2024 eine bedingte Marktzulassung
- Produkt: autologe, mit CD34<sup>+</sup>-Zellen angereicherte Population von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC), die ex vivo unter Verwendung von CRISPR/Cas9 in der Erythroid-spezifischen Enhancer-Region des BCL11A-Gens geditiert wurden
- Indikationen: Transfusionsabhängige  $\beta$ -Thalassämie (TDT) und schwere Sichelzellenanämie (SCD) bei Patienten ab 12 Jahren

## Trends in Gene Editing:

- Neben dem CRISPR/Cas9-System klinische Verwendung spezifischer Editierwerkzeuge wie z.B. Base Editing und Prime Editing
- Ausweitung des Indikationsportfolios über die Behandlung von Hämoglobinopathien und mit ex vivo genetisch veränderten allogenen CAR-T-Zell-Arzneimitteln hinaus
- In vivo Geditierungsansätze
- Epigenetische Editierung im präklinischen Stadium, z. B. permanente Gen-Repression durch Hypermethylierung von Promotor-/Enhancer-Bereichen, die auch nach Zellteilung erhalten bleibt



Wissenschaftliche Bewertung durch Experten der zuständigen nationalen Behörden für den gesamten Lebenszyklus eines GTMPs

## Zulassung (vollständig, bedingt):

- Zentral für alle EU-Mitgliedsstaaten durch die Europäische Kommission
- Bewertung des Antrags durch Rapporteurs aus zwei zuständigen nationalen Behörden
- (Draft)-Opinion durch CAT und CHMP

## Klinische Prüfungen:

- In Deutschland Bewertung klinischer Studienanträge mit ATMPs durch das PEI

## Arzneimittel-Härtefall-Programm (compassionate use):

- Bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer schweren Behinderung führen würden oder lebensbedrohlich sind, und die von einem zugelassenen AM nicht zufriedenstellend behandelt werden können
- Nur für Patientengruppen
- Vorliegen eines Zulassungsantrags oder einer laufenden klinischen Studie mit dem AM Voraussetzung
- In DE Anzeigepflicht bei den Bundesoberbehörden

## Krankenhausausnahme (nur für ATMPs)

- als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
- nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und
- in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet
- Herstellung erfordert Herstellungserlaubnis durch die Überwachungsbehörden der Länder
- Abgabe an Andere nur nach Genehmigung eines Antrags durch das PEI

## Innovative biotechnologische Arzneimittel wie u.a. die Gentherapie

- sind hochkomplexe Produkte, die aus technologischen Innovationen hervorgehen
- bieten häufig neue Behandlungskonzepte für lebensbedrohliche Krankheiten, sowie für Patienten mit *unmet medical need*
- werden oftmals aus der akademischer Forschung heraus entwickelt
- unterliegen einem komplexen europäischen Regulierungsrahmen
- erfordern aufgrund ihrer Neuartigkeit ein gegenseitiges Lernen von, und eine enge Interaktion zwischen Entwicklern und Regulierungsbehörden, um eine rasche Verfügbarkeit für die Patienten zu ermöglichen



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich  
des Bundesministeriums für Gesundheit.

*The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the  
German Federal Ministry of Health.*

**VIELEN DANK**  
**FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT**

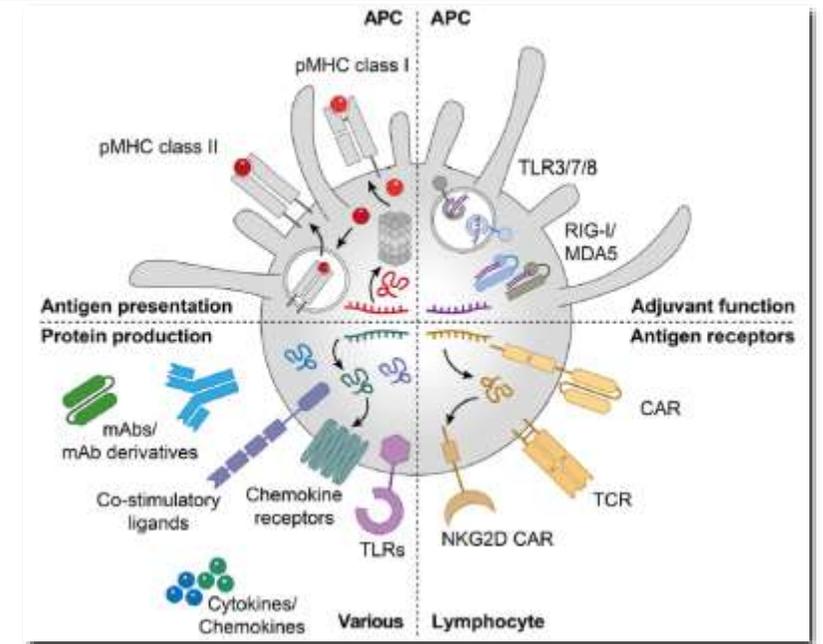
Beschleunigte Entwicklung auf Basis der Erfahrungen mit Covid mRNA-Impfstoffen

Verwendung in der Arzneimittelherstellung als Transfervektoren zur

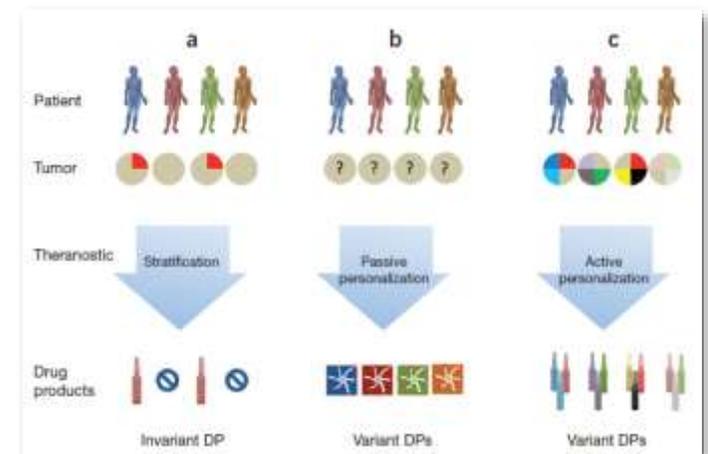
- Genomeditierung von Zellen ex vivo
- CAR-T-Zellherstellung ex vivo

Verwendung als Arzneimittel zum

- Transfer therapeutischer kodierender Sequenzen
  - CARs
  - mABs
  - immuntherapeutische Antigene
    - konventionell
    - aktiv personalisiert durch Neoepitop-Selektion



Beck et al., Molecular Cancer (2021)



Britten et al. 2013, Nat. Biotechnology